

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 2004-520398
(43)Date of publication of application: 08.07.2004
(21)Application number: 2002-563926
(22)Date of application: 14.01.2002

(54)Title: CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF
PACLITAXEL WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

(57)Abstract

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration comprising paclitaxel, a solvent, a surfactant, a substituted cellulosic polymer, and optionally but preferably a P-glycoprotein inhibitor. The composition may further comprise a diglyceride or mixture of diglyceride and monoglyceride. The composition generates a supersaturated paclitaxel microemulsion upon contact with water resulting in improved oral bioavailability of paclitaxel.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520398

(P2004-520398A)

(43) 公表日 平成16年7月8日(2004. 7. 8)

(51) Int. Cl. ⁷	F i	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/138	A 6 1 K 31/138	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/277	A 6 1 K 31/277	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/49	A 6 1 K 31/49	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2002-563926 (P2002-563926) (86) (22) 出願日 平成14年1月14日 (2002. 1. 14) (85) 国際公開日 平成15年7月18日 (2003. 7. 18) (86) 国際出願番号 PCT/US2002/000497 (87) 国際公開番号 WO2002/061132 (87) 国際公開日 平成14年8月22日 (2002. 8. 22) (21) 優先権主張番号 60/362, 365 (32) 優先日 平成13年1月18日 (2001. 1. 18) (33) 優先権主張国 米国 (US)		
(71) 出願人 39706612 ファルマシア・アンド・アップジョン・カ ンパニー PHARMACIA & UPJOHN COMPANY アメリカ合衆国49001 ミシガン州カラ マズー、ヘンリエッタ・ストリート301 番 (74) 代理人 100089705 弁理士 辻本 一夫 (74) 代理人 100076691 弁理士 堀井 忠武 (74) 代理人 100075270 弁理士 小林 泰		
最終頁に続く		

(54) 【発明の名称】 経口生物学的利用能が改善されたパクリタキセルの化学療法マイクロエマルジョン組成物

(57) 【要約】

パクリタキセル、溶媒、界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合によるが好ましくはP-糖蛋白質阻害剤を含む、経口投与に適切な医薬組成物。組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでもよい。組成物は水と接触すると過飽和パクリタキセルマイクロエマルジョンを生じ、パクリタキセルの経口生物学的利用能を改善する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のものを含むバクテリアキセルを授与するための組成物；

- a) バクテリアキセルまたはその類似体；
- b) 漸次的に受容できる界面活性剤；
- c) 漸次的に受容できる香蜂；および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

【請求項 2】

自己乳化している請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

縫口授与のための請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

前記界面活性剤がポリオキシリル 4 0 硬化ヒマシ油、ポリオキシリル 3 5 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、VE-TPGS1000、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Solutoi H5-15、Tagot TQ、PEG11col6-オレエート、ポリオキシエチレンステレート、および飽和ポリグリコール化 (polyglycolized) グリセリドからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 5】

前記界面活性剤がポリオキシリル 4 0 硬化ヒマシ油、ポリオキシリル 3 5 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、および VE-TPGS1000 からなる群から選択される、請求項 4 の組成物。

【請求項 6】

前記界面活性剤がポリオキシリル 4 0 硬化ヒマシ油またはポリオキシリル 3 5 硬化ヒマシ油である、請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

バクテリアキセル対界面活性剤の重量比 (バクテリアキセル：界面活性剤) が約 1：3 から約 1：20 までである、請求項 2 の組成物。

【請求項 8】

バクテリアキセル対界面活性剤の重量比 (バクテリアキセル：界面活性剤) が約 1：5 から約 1：10 までである、請求項 7 の組成物。

【請求項 9】

前記香蜂がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリアセチン、グリコフロール、プロピレノカーボネート、ジメチルアセタミド、ジメチルソルビド、N-メチルピロリドン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 10】

前記香蜂がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 の組成物。

【請求項 11】

前記混合物がエタノールおよびポリエチレングリコール 4 0 からなるポリエチレングリコールの混合物である、請求項 10 の組成物。

【請求項 12】

前記置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、マルトデキストリン、およびビビドンからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 13】

前記置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびメチルセルロースからなる

30

20

30

40

50

群から選別される、請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルβ-D-グルコピリロースである請求項 13 の組成物。

【請求項 15】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびバクテリアセルが約 50:1 から約 0.1:1 までの重量比で存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 16】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびバクテリアセルが約 10:1 から約 0.1:1 までの重量比で存在する、請求項 15 の組成物。

【請求項 17】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびバクテリアセルが約 5:1 から約 0.5:1 までの重量比で存在する、請求項 16 の組成物。

【請求項 18】

前記の置換されたセルロースポリマーが実質的に水溶性である、請求項 2 の組成物。

【請求項 19】

ヒドロキシプロピルβ-D-グルコピリロースが約 15% から約 35% までのモノキシル置換、および約 3% から約 15% までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 14 の組成物。

【請求項 20】

ヒドロキシプロピルβ-D-グルコピリロースが約 10% から約 24% までのモノキシル置換、および約 7% から約 12% までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 19 の組成物。

【請求項 21】

水溶性カプセル中に含まれる、請求項 3 の組成物。

【請求項 22】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁に存在する、請求項 21 の組成物。

【請求項 23】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁の重量の約 5% から 100% までを構成する、請求項 22 の組成物。

【請求項 24】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁の重量の約 5% から 100% までを構成する、請求項 23 の組成物。

【請求項 25】

さらにシグリセリドを含む請求項 2 の組成物。

【請求項 26】

シグリセリドが、0~3 の二重結合があり、8~22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪族を含む、請求項 25 の組成物。

【請求項 27】

シグリセリドが、1~2 の二重結合があり、16~18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪族を含む、請求項 26 の組成物。

【請求項 28】

シグリセリドがジオレイン、グリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選別される、請求項 25 の組成物。

【請求項 29】

さらにモノグリセリドを含む請求項 25 の組成物。

【請求項 30】

モノグリセリドが、0~3 の二重結合を持ち、8~22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪族を含む、請求項 29 の組成物。

【請求項 31】

モノグリセリドが、1~2 の二重結合があり、16~18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪族を含む、請求項 29 の組成物。

【請求項32】

モノグリセリドが、モノオレイン、モノリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項29の組成物。

【請求項33】

ジグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）が約9：1～約6：4である、請求項29の組成物。

【請求項34】

バクテリアセルが約100mg/gmまでの量において存在する、請求項2の組成物。

【請求項35】

バクテリアセルが約10～約80mg/gmまでの量において存在する、請求項34の組成物。

【請求項36】

バクテリアセルが約30～約70mg/gmまでの量において存在する、請求項35の組成物。

【請求項37】

バクテリアセルが約40～約65mg/gmまでの量において存在する、請求項36の組成物。

【請求項38】

前記界面活性剤が約100～約700mg/gmまでの量において存在する、請求項1の組成物。

【請求項39】

前記溶媒が約100～約700mg/gmまでの量において存在する、請求項2の組成物。

【請求項40】

さらにP-糖蛋白質阻害剤を含む、請求項3の組成物。

【請求項41】

P-糖蛋白質阻害剤がアルギネート、キサンタン、グランゴム、CRK-1605、シクロスポリンA、ペラバミル、タモキシフェン、キニジン、パルスボグー、SDZPSC333、GF120918（GG918、GW0918）、ケトコマゾール、ブソラレンス、スクロスター-15、R101933、OC144-093、エリスロマイシン、アジスロマイシン、RS-33295-108、MS-209、XR9576、およびフェノチアジンからなる群から選択される、請求項40の組成物。

【請求項42】

前記P-糖蛋白質阻害剤がシクロスポリンAである、請求項41の組成物。

【請求項43】

組成物中の前記シクロスポリンAが約0.1～約20mg/kg患者体重までの量である、請求項42の組成物。

【請求項44】

界面活性剤がポリオキシリル40硬化ヒマシ油、ポリオキシリル35硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキサマー、ビタミンE-TPGS1000、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、SolutoHS-15、Taget TO、Peg11c616-オレート、ポリオキシエチレンステレート、および飽和されたポリグリコール化グリセリドからなる群から選択され、そして置換されたセルロースポリマー（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、マルトデキストリン、およびポビドン）からなる群から選択される、請求項1の組成物。

【請求項45】

界面活性剤がポリオキシリル40硬化ヒマシ油およびポリオキシリル35硬化ヒマシ油からなる群から選択され、溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択され、そして置換されたセルロースポリマー

がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびメチルセルロースからなる群から選択される、請求項44の組成物。

【請求項46】

界面活性剤がポリオキシル35硬化マシ油であり、溶媒がポリエチレングリコールとエタノールの混合物であり、そして置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項45の組成物。

【請求項47】

さらにジグリセリドを含む、請求項45の組成物。

【請求項48】

ジグリセリドがグリセリルジoleエートである、請求項47の組成物。

【請求項49】

塩に鑑り、そして治療を必要とする患者に以下のものを含む組成物を投与することを含む、前記患者を治療するための方法：

- a) バクテリアキセルの化学療法的に効果的な量、
- b) 薬剤的に受容できる界面活性剤、
- c) 薬剤的に受容できる溶媒、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

【請求項50】

組成物中の前記バクテリアキセルの量が約10〜約80 mg/gまでである、請求項49の方法。

【請求項51】

組成物中の前記バクテリアキセルの量が約30〜約70 mg/gまでである、請求項50の方法。

【請求項52】

組成物中の前記バクテリアキセルの量が約40〜約65 mg/gまでである、請求項51の方法。

【請求項53】

前記組成物がさらにジグリセリドを含む、請求項49の方法。

【請求項54】

前記組成物がさらにモノグリセリドを含む、請求項53の方法。

【請求項55】

組成物中のジグリセリド対モノグリセリドの重量比が約9：1〜約6：4までである、請求項54の方法。

【請求項56】

組成物が錠剤投与される、請求項53の方法。

【請求項57】

組成物がさらにP-糖蛋白質阻害剤を含む、請求項56の方法。

【請求項58】

前記P-糖蛋白質阻害剤がシクロスポリンA、ベラパミル、クモキシアエン、キニジン、フェノチアジンおよびそれらの混合物または陶機するP-糖蛋白質阻害剤からなる群から選択される、請求項58の方法。

【請求項59】

組成物中の前記P-糖蛋白質阻害剤が約0.1〜約20 mg/kg患者体重までの量である、請求項57の方法。

【請求項60】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1〜約100,000 cpsまでの粘性範囲を有する、請求項14の組成物。

【請求項61】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1〜約4,000 cpsまでの粘性範囲を有する

19

20

30

40

50

る、請求項60の組成物。

【請求項62】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが2208または2910型である、請求項14の組成物。

【請求項63】

置換されたセルロースポリマーが充填用液体組成物である、請求項21の組成物。

【請求項64】

水で希釈すると過飽和状態を生じる、請求項1の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に経口投与のための化学療法剤の製剤、そしてより具体的にはパクリタキセルおよびその類似体の製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

パクリタキセルは各種癌の治療のために認可された臨床的に有効な化学療法剤である。しかし、パクリタキセルは塩形成のための適切な化学官能基を欠如することから非常に水溶性が低く（ $\sim 10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）、それをpH調節により高めることができないため、パクリタキセルの製剤は難しいことが証明されている。結果として、当技術分野で公知の製剤の大部分は、静脈内投与（IV）のための長炭素、界面活性剤および添加剤（たとえば、シクロデキストリン）の使用に基づいてきた。さらに、パクリタキセルの経口生物学的利用能も非常に低いことが報告されているため、パクリタキセルの経口製剤は市販されていない。

【0003】

市販の静脈内投与（IV）用のパクリタキセル製剤の一つは、Bristol-Myers/Squibbによりタキソール（Taxol）（登録商標）の商品名で市販されている。タキソール（登録商標）はパクリタキセル6mg/ml、界面活性剤（Cremophor EL、ポリオキシ化ヒマシ油）527mg/ml、および無水エタノール49.7%（v/v）を含む。この製剤は5%ブドウ糖または0.9% NaCl溶液により5〜20倍の希釈を必要とし、その後静脈内注入により患者に投与される。タキソール製剤中の低い薬物含量のため、必要とされる治療量（約135〜170mg/m²）を提供するために患者に大容量の製剤が投与される。パクリタキセルの必要量を達成するために必要なタキソール製剤中のCremophor ELの量はかなり高く（88mg Cremophor EL/mg パクリタキセル）、そしてこの添加剤がパクリタキセルが含まれなくても動物およびヒトに致命的なアナフィラキシー様反応を引き起こしてきたことは留意に値する。さらに、パクリタキセルのCremophor/エタノール製剤は注入液で希釈すると沈殿し、そして長時間保存した場合、いくつかの組成物では凝集性の沈殿物が形成されることも認められている。高濃度のCremophorを含むパクリタキセル組成物の不都合な点に関するさらなる情報はAgharkar et al.の米国特許第5,504,102号に見出すことができる。

【0004】

パクリタキセル/Cremophor製剤の重篤な副作用を緩和するために、患者はしばしば前投薬および/または24時間までのパクリタキセルの持続的な注入期間が必要になる。しかし、これらの処置は著しく不便である。たとえば、長い注入期間中は患者に不眠であり、そして6〜24時間の注入期間全体にわたり患者をモニターする必要性、および病院または治療外来に患者が長時間滞在するため、費用がかかる。同様に、前投薬は患者の不快感を増し、費用および治療期間を増大させる。さらに、そのような処置は通常副作用を完全に除去しないであろう。

【0005】

Canetta et al.の米国特許第5,641,803号は6時間以内の注入に

より約 135 mg/m^2 のバクリタキセルを投与する方法を開示する。この方法は、致命的なアナフィラキシー様反応を予防するのに十分なステロイド、抗ヒスタミン剤、および H_2 -受容体拮抗薬で患者を前処置することを必要とする。

[0006]

米国特許第 6,136,846 号および 6,319,943 号は、バクリタキセル、脂質、および薬理的に受容できる、ミセルを形成する水溶性の可溶化剤を含むバクリタキセルの結晶製剤を開示し、可溶化剤は一般式: R1COOR2 , R1CONR , および R1COR2 を有する可溶化剤からなる群から選択され、ここで R1 は疎水性 C3~C50 アルカン、アルケンまたはアルキンであり、そして R2 は親水性部分であり、ここで可溶化剤は pKa が約 6 未満にならないように選択される。米国特許第 6,136,846 号および第 6,319,943 号に開示された組成物中のバクリタキセルの濃度は $5 \sim 20 \text{ mg/g}$ である。

[0007]

Rahman, et al. の米国特許第 5,648,090 号は、効果の高い薬治療法を行うために使用し、そして好都合には温熱療法と共に使用することができるリポソームに包まれたバクリタキセルまたはその抗腫瘍性誘導体を開示する。リポソームはバクリタキセルおよびその誘導体の安定性および溶解性を増大させる。

[0008]

Rahman, et al. の米国特許第 5,424,073 号は、リポソーム形成材料、カルボポリリン、バクリタキセルおよび薬理的に受容できるキャリアを含む、リポソームに包まれたバクリタキセルまたはその抗腫瘍性誘導体を開示する。リポソーム形成材料はホスファチジルコリン、コレステロールなどであり、それによって形成されたリポソームは正、負または中性の荷電を持つことができる。リポソームはバクリタキセルおよびその誘導体の安定性および溶解性を増大させる。

[0009]

Rosska, et al. の米国特許第 6,090,955 号は高い安定性およびそれによる高い治療効果を与える、高濃度バクリタキセルからなるリポソームに包まれたバクリタキセル組成物を開示する。本発明は、各種腫瘍型の治療におけるバクリタキセルカプセル化の具体的な形状の開発および、場合により他の物質と組み合わせたこれらの使用に関する。リポソームは脂質、両親媒性物質、ポリマーおよびキャリア液からなる。リポソームに被覆されたバクリタキセルは、高圧均質化またはエロゾル化により製造されることが特徴である。

[0010]

Straubinger, et al. の米国特許第 5,414,869 号は、少なくとも 1 ユーサン、ならびに 1 以上の負に荷電したリン脂質および 1 以上の双性イオン（すなわち中性）リン脂質の混合物からなる、癌患者の治療における使用のための医薬組成物を開示する。この混合物はリポソームであると考えられるものの中にキサンを溶解する。混合物は 1:9 ~ 7:3 までの比で負荷電リン脂質および双性イオンリン脂質を含む。バクリタキセルは 1, 5 ~ 8, 0 モルパーセントキサン中に存在する。組成物は実質的にキサン結晶を含まない、0.025 ~ 10 ミクロンまでの大きさを持つ粒子の形状である。両親媒性リン脂質の一つはホスファチジルコリン、すなわちカルボポリリンである。

[0011]

Don, et al. の米国特許第 5,583,719 号はリポソームキサン製剤を開示し、ここでリポソーム脂質はホスファチジルコリンであり、これらの製剤は癌に罹った動物を治療するために有用である。

[0012]

Fisher の米国特許第 5,728,687 号は、腫瘍性疾患の処置のための少なくとも 1 つの腫瘍的に関連する有用な物質と組み合わせたバクリタキセルまたはタキソールもしくはそれらの類似体を含む、治療的相乗作用を有する医薬組成物を開示する。他の治療

用物質はアルキル化剤、エポドフィロプトキシン、代謝拮抗物質またはドンカアルカロイドからなる群から選択される。

[0013]

Desai et al. の米国特許第6,096,331号は、タキサン[®]の *in vivo* 送達に有用な組成物および方法を開示および主張し、ここでタキサンはヒト血清アルブミンのような高分子生体適合性材料と共に製剤される。組成物は、実質的に *cretao phosphor* を含まず、それによって各種腫瘍を治療することができる。

[0014]

Fleschery の米国特許第5,908,835号は、アントラサイクリン系抗癌生剤と組み合わせたバクリタキセル、グマツフルまたはそれらの誘導体を含む抗癌剤組成物を開示し、組成物は個々の成分から予想される相乗作用より強い相乗的な薬理学的活性を有する。

[0015]

Gringale の米国特許第5,665,382号および4,498,421号は断面の大きさが10μ未満のポリマーシェルの中に活性物質が被包された医薬組成物を開示し、主張する。シェルは、蛋白質、脂質、多糖およびポリ核糖のような生体適合性材料からなり、それらのすべてはシェルの形成するために架橋されたスルフィドリル基を有する。薬剤は抗癌剤を除く、多数の開示された商標登録の群のいずれか一つである。

[0016]

Desai et al. の米国特許第5,916,596号および5,439,686号は、蛋白質に被包されたバクリタキセルを含む、ポリマーに被包された薬剤のエマルジョンを含む医薬組成物を開示する。ポリマーは、ジスルフィド結合により架橋された蛋白質、多糖、ポリバチドまたはポリ核糖である。エマルジョンは多様な有機溶媒のいずれか一つである。

[0017]

したがって、製造が容易であり、高濃度のバクリタキセルを含むが界面活性剤濃度が低く、副作用が少なく、安定性が改善され、そして高い経口生物学的利用能を有する、バクリタキセルの経口組成物に対する明白な必要性が存在する。

[発明の開示]

[0018]

発明の概要

本発明の目的は、高い経口生物学的利用能を有するバクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することである。

[0019]

本発明の別の目的は、薬剤の過飽和溶解状態を *in vivo* で生み出す、バクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することであり、それによりバクリタキセルの経口生物学的利用能がさらに改善される。

[0020]

本発明の別の目的は、都合のよい投与のための高濃度のバクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、自己乳化剤として適切な物理的および化学的安定性を示す医薬組成物を提供することである。

[0021]

本発明のさらに別の目的は、薬剤を投与される患者の副作用をより少なくすることになる、バクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、ポリエチキル化ヒマシ油の含有が少ないバクリタキセルの製剤を提供することである。

[0022]

本発明のこれらおよび他の目的は、本発明において達成されている。したがって、本発明は以下のものを含む自己乳化液体制剤の形状でバクリタキセルの医薬組成物を提供する

10

10

30

40

50

- 3) バクリタキセルまたはその類似体
- b) 薬剤的に受容できる溶媒、
- c) 薬剤的に受容できる界面活性剤、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

[0023]

組成物は、水または胃腸液のような水性媒質に曝されると、自己乳化し、過飽和エマルジョンまたは過飽和マイクロエマルジョンを生じることができる。エマルジョンまたはマイクロエマルジョンはバクリタキセルの速やかで効率的な吸収を可能にし、バクリタキセルの生物学的利用能を促進する。本発明の組成物は、主に経口投与用である。具体的な態様において、組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含む。組成物中のバクリタキセルの量は、約100mg/gまで含むことができる。組成物中のバクリタキセル高負荷により、患者に投与する組成物の容量を軽減することができる。本発明の好ましい溶媒はポリエチレングリコール（PEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。好ましい界面活性剤はポリオキシアル40硬化ヒマシ油（Cremophor RH40（登録商標））、ポリオキシアル35ヒマシ油（Cremophor EL（登録商標））、ポリエチレンソルビタン脂肪族エステル（ポリソルベート）、ポリキサマー（Pluronic）、およびビタミドE-TPGS1000を含む、より好ましい界面活性剤はCremophor EL（登録商標）である。本発明の組成物中のバクリタキセル対Cremophorのような界面活性剤の比は、一般に1:20より少なく、それは組成物中、界面活性剤の20分の1より少ないバクリタキセルが必要であることを意味する。タキセル（登録商標）製剤中の量と比較した、組成物中の減少した界面活性剤の量は、Cremophorにより引き起こされる副作用を有害に、そして望ましいことに軽減するのであろう。

発明の詳細な説明

本発明に従った新規医薬組成物は以下のものを含む：

- a) バクリタキセルまたはその類似体
- b) 薬剤的に受容できる溶媒、
- c) 薬剤的に受容できる界面活性剤、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

[0024]

本発明の組成物は、自己乳化液体製剤である。本明細書で使用する“自己乳化液体製剤”という用語は、水、注入液、人工胃腸液、または実際の胃腸液のような十分な水性媒質と混合するとエマルジョンまたはマイクロエマルジョンを生じることができる濃縮液状組成物を表す。本明細書で使用する“人工胃腸液”は、約0.15M塩化ナトリウムを含み、約pH2の約0.91M塩酸水溶液を表す。本発明の組成物により生じたエマルジョンまたはマイクロエマルジョン小滴の大きさは、一般に500nm以下、そして好ましくは150nm以下である。

[0025]

本発明のバクリタキセル組成物は、一般に100mg/gmまで、好ましくは約10~80mg/gmまで、より好ましくは約30~70mg/gmまでの、そしてさらに好ましくは約40~65mg/gmまでの量のバクリタキセルを含むことができる。

[0026]

本発明に適切な薬剤的に受容できる溶媒は、ポリエチレングリコール（PEG300、400、600などのPEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリアセチン、グリコフロール、プロピレノカーボネート、ジメチルアセタミド、シメチルイソソルビト、N-メチルピロリジノン、またはそれらの混合物を含む。本発明の好ましい溶媒は、ポリエチレングリコール（PEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。組成物中に存在する溶媒の総量は、一般に約100~約700mg/gmまで、そして好ましくは約250~約400mg/gmまでである。

【0027】

本発明に適切な薬剤的に受容できる界面活性剤は、ポリオキシシル40硬化ヒマシ油（商品名Cremophor RH40（登録商標）として市販）、ポリオキシシル35ヒマシ油（商品名Cremophor EL（登録商標）として市販）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポリオキサマー（Pluronic）、ビタミンE-TPGS1000（VE-TPGS1000）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Solatol HS-15、Tagat TQ、Peglicol6-オレエ-1、ポリオキシエチレンステレート、または飽和ポリグリコール化グリセドを含む非イオン性界面活性剤であり、それらのすべては市販されている。好ましい界面活性剤は、ポリオキシシル40硬化ヒマシ油（Cremophor RH40（登録商標））、ポリオキシシル35硬化ヒマシ油（商品名Cremophor EL（登録商標））、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポリオキサマー（Pluronic）、およびビタミンE-TPGS1000を含む。組成物中に存在する界面活性剤の総量は、一般に約100〜約700mg/gまで、そして好ましくは約300〜約500mg/gまでである。

【0028】

本発明の組成物中の、ポリエチキシル化ヒマシ油のような界面活性剤に対するバクリタキセルの重量比は、重量で好ましくは1:3〜1:20の間、そしてより好ましくは1:5〜1:10の間である。本発明の組成物中のバクリタキセルの量に比較したポリエチキシル化ヒマシ油の量は、タキソール（登録商標）製剤中のものよりかなり低い。

【0029】

本明細書で使用する“置換されたセルロースポリマー”という用語は、少なくともメトキシシルおよび/またはヒドロキシプロピル基により置換された、置換されたヒドロキシ基の部分を含むセルロースポリマーを要す。本発明者らは、人工胃腸液（SGF）のような水性媒体に組成物が曝された場合、そのようなセルロースポリマーが実質的にバクリタキセルまたはその類似体の洗脱および/または結晶化を阻害できることを見出している。置換されたセルロースポリマーは上記のように模範し、そして本明細書ではときどき“結晶化阻害剤”として表す。したがって、本発明の組成物は少なくとも1つの置換されたセルロースポリマーを含む。好ましくは、置換されたセルロースポリマーは実質的に水溶性である。本発明に適切な好ましい置換されたセルロースポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、マルトデキストリン、およびポビドンが挙げられる。より好ましくは、置換されたセルロースポリマーは、HPMC、HPC、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、およびポビドンである。さらにより好ましくは、置換されたセルロースポリマーはHPMCである。

【0030】

本質的に比較的高粘度である適切なHPMCsは、例えば、Methocel（登録商標）（Dow Chemical, Co.）およびMetolose（登録商標）（Shin-Etsu Chemical, Co.）という商品名で入手可能である。

【0031】

本発明で有用なHPMCは水中で粘度が約2%（w/w）である場合、好ましくは約1〜約100,000cpsの粘度を有する。低粘度のHPMCポリマーが好ましい。水中2%の濃度で3〜500cpsまでの粘度を示すHPMCポリマーがもっとも好ましい。

【0032】

HPMCポリマーは、セルロース骨格上の利用可能なヒドロキシ基、メトキシ基およびヒドロキシプロピル基による置換の程度が異なる。ヒドロキシプロピル置換が増加するにつれて、得られたHPMCは本質的により親水性になる。HPMCポリマーは約15%〜約35%まで、より好ましくは約19%〜約30%まで、そしてもっとも好ましくは約19%〜約24%までのメトキシ基置換を有し、そして約3%〜約15%まで、より好ましくは約4%〜約12%まで、そしてもっとも好ましくは約7%〜約12%までのヒド

ロキシプロピル置換を有する。

【0033】

もっとも好ましい HPMC の例としては、水中でポリマー濃度が 2 % の場合、約 1 ~ 100,000 cps までの標準粘度を有する HPMC 2208 および 2910 型が挙げられる。とりわけ好ましい HPMC 型は、HPMC 濃度が水中で 2 % (w/w) の場合、約 28 % ~ 30 % までのメトキシ置換および約 7 % ~ 約 12 % までのヒドロキシプロピル置換を示し、そして水中で約 2 ~ 4000 cps までのわずかな粘度を有する 2910 である。

【0034】

セルロースポリマーは本発明の液体製剤中に懸濁もしくは溶解していてもよく、あるいは置換されたセルロースポリマーはカプセル壁の成分として存在してもよく、ここで本発明の液体製剤はカプセル化されている。一態様では、実質的に HPMC または他の置換されたセルロースポリマーは液体中に存在しないが、カプセル壁が HPMC を含む。カプセル壁は好ましくはおもに HPMC からなる。

【0035】

置換されたセルロースポリマーは、水性媒質で組成物を希釈するとき、実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を遅らせるか、または阻害するのに十分な量で存在する。本明細書において“実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を阻害する”のに十分な量とは、溶液から薬物の沈殿を妨げる、遅らせる (slow)、阻害するまたは遅らせる (delay) ために、および/または溶解した薬物から結晶薬物粒子の形成を妨げる、または阻害する、または遅らせる (retard)、または遅らせる (delay) ために十分な量を意味する。置換されたセルロースポリマー型の具体的な必要量は、使用する具体的なポリマー型および組成物中のバクテリキセル濃度のような因子に依存する。実際の目的のためには、薬物の結晶化および/または沈殿を阻害するために必要な置換されたセルロースポリマーの量は、以下に記載のテスト I に従って決定し、それらはまた具体的なポリマー型またはポリマーの混合物が本発明の具体的な組成物中の結晶化阻害剤として有用であるかどうかを決定するために使用することができる。

テスト I:

A. ポリマー成分を有するカプセル化されない、またはカプセル化された形状の試験組成物を人工胃腸液 (SGF) 中に加え、SGF 10 ml につき約 1 g ~ 約 2 g までの組成物の固定比を有する混合物を形成する。

【0036】

B. 混合物を約 37 °C の定温に維持し、II 型パドル (USP 24) を使用して 4 時間、75 rpm で攪拌する。

C. 少なくとも攪拌 15 分後であるが、攪拌約 4 時間より以前の 1 以上の時点で、混合物のアリコートを取り出し、たとえば 0.8 μm Versapor (登録商標) 膜を持つ非減圧 Acrodisc (登録商標) シリンジフィルターを通して吸引濾過する。

【0037】

D. 濾液は容器に集める。

E. 濾液中の薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用して測定する。

【0038】

F. テストは、ポリマー成分を欠く以外は試験製剤に実質的に等しい比較製剤により同じように繰り返す。試験組成物中のポリマー成分が溶液液中の成分として存在する場合、比較製剤中ではポリエチレングリコールに交換する。試験製剤中のポリマー成分がカプセル壁の成分として存在する場合、比較製剤中ではゼラチンに交換する。

【0039】

G. 試験製剤由来の濾液中の薬物濃度がポリマーを含まない比較製剤由来の濾液中の濃度より高い場合、試験製剤中に存在するポリマー成分は人工胃腸液中の薬物の沈殿および/または結晶化を実質的に阻害すると見なされる。

【0040】

HPMCのような結晶化阻害剤は、製剤中に存在する場合、一般に総量の約1%〜約20%まで、好ましくは約1%〜約15%まで、そしてもっとも好ましくは約1%〜約10%まで存在する。一般に、組成物中の薬物濃度が上昇すると、結晶化阻害作用を提供するためにより多くのセルロースポリマーが必要とされることになる。一般に、セルロースポリマーと薬物は約50:1〜約0.1:1まで、好ましくは約10:1〜約0.1:1まで、そしてより好ましくは約5:1〜約0.5:1までの重量比で存在する。

【0041】

本発明書に提供するような結晶化阻害剤としてのHPMCの使用は、好都合に、そして実質的にバクテリキセルの生物学的利用能を改善し、そして大量に経口投与すると望ましくない副作用を引き起こすことが公知の界面活性剤の量を減らすことを可能にする。

【0042】

本発明の代表的な組成物は以下のものを含む：

- a) 100mg/gまでの量のバクテリキセルまたはその類似体；
- b) 約100〜約700mg/gまでの量の蒸発的に受容できる溶媒；
- c) 約100〜約700mg/gまでの量の蒸発的に受容できる界面活性剤；および
- d) 約10〜約300mg/gまでの量の置換されたセルロースポリマー。

【0043】

好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- a) 100mg/gまでの量のバクテリキセルまたはその類似体；
- b) ポリエチレングリコール（PEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物からなる群から選択される、蒸発的に受容できる溶媒；
- c) ポリオキシシロキシ硬化ヒマシ油、ポリオキシシロキシ硬化ヒマシ油（、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキサマー、およびビタクトンE-TPGS 1000からなる群から選択される、蒸発的に受容できる界面活性剤；および
- d) HPMC、HPC、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびポビドンからなる群から選択される、置換されたセルロースポリマー。

【0044】

本発明に記載の医薬組成物は、さらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでいてもよい。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドは、0〜3の2重結合があり、8〜22炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含むものである。ジグリセリドおよびモノグリセリドのための適切な脂肪酸の例としては、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレエート、リノール酸、リノレン酸、およびドコサヘキサエン酸が挙げられる。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドに含まれる脂肪酸は、オレエートおよびリノール酸のように、1〜2の2重結合があり、16〜18炭素の炭素鎖を有することが好ましい。好ましいジグリセリドはジオレイン、ジリノール酸、またはジオレインおよびジリノール酸の混合物である。もっとも好ましいジグリセリドはジオレインである。好ましいモノグリセリドはモノオレイン、モノリノール酸、またはモノオレインおよびモノリノール酸の混合物である。もっとも好ましいモノグリセリドはモノオレインである。

【0045】

本発明のすべてのグリセリドは公知であり、慣用の方法により製造できる。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は適切な相対比で極度のジグリセリドおよびモノグリセリドを混合することにより、もしくはトリグリセリドの加水分解により、またはトリグリセリド、もしくはジグリセリドとグリセロールとのエステル交換反応により製造することができる。

【0046】

使用する場合、モノグリセリドが存在しない場合の組成物中のジグリセリド、または組成物中のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は、組成物の総重量量に対する重量比で、一般に約10%〜約90%まで、好ましくは約10%〜約70%まで、そしてより好ましくは約50%〜約60%までである。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を組

成分物中使用する場合、ジグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）は好ましくは約 9：1～約 6：4 までである。

【0047】

経口投与に使用のための本発明の組成物はさらに P-糖蛋白質阻害剤を含んでもよい。P-糖蛋白質阻害剤を使用すると、パクリタキセルはよりたやすく小腸の粘膜を通過し、したがって全身循環によりたやすく吸収される。

【0048】

したがって好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- a) パクリタキセルまたはその類似体；
- b) 薬剤的に受容できる界面活性剤；
- c) 薬剤的に受容できる溶媒；
- d) 置換されたセルロースポリマー；および
- e) P-糖蛋白質阻害剤。

19

【0049】

別の好ましい態様において、上記の P-糖蛋白質阻害剤を含む組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでもよい。

本発明の組成物中で有用な P-糖蛋白質阻害剤は、米国特許第 5,968,972 号および 6,028,054 号に記載されるものである。P-糖蛋白質阻害剤として使用できる化合物および P-糖蛋白質を十分に阻害するために必要とされるそのような化合物の量は米国特許第 6,028,054 号に記載の方法および手順により確認することができる。米国特許第 5,968,972 号および 6,028,054 号の開示全体は参照として本明細書に援用する。本発明の組成物中で有用な好ましい P-糖蛋白質阻害剤の例としては、アルギネート、キサンタン、グラナム、CPK-1605、シクロスポリン A、ペラミル、タセキシフェン、キニジン、バルスボダル（valsopodar）、SDZ PSC833、GF120918（GG918、GW0918）、ケトコナゾール、ブナレンス（Bunafens）、スクロスター-15、R101933、QC144-093、エリスロマイシン、アジスロマイシン、RS-33295-198、M5-209、XR9578、フェノチアジンが挙げられる。P-糖蛋白質阻害剤は本発明のパクリタキセル組成物中に約 0.1～約 20 mg/kg 体重までの量で組み込まれる。組成物に必要とされる P-糖蛋白質阻害剤の具体的な量は、使用する具体的な P-糖蛋白質阻害剤および治療される患者の体重のような因子に依存する。

30

【0050】

本発明の組成物は、たとえば、溶媒にパクリタキセルを溶解し、その後界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合によりジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を添加することにより、慣用的方法で製造することができる。得られた溶液は、公知の製造技術により、たとえば軟弾性ゼラチンカプセル剤、または硬ゼラチンカプセル剤のような所望する形態に製剤することができる。別の態様では、セルロースポリマーは充填溶液中に懸濁されず、そのかわり HPMC カプセルのようにセルロースポリマーはカプセルシェルに含まれる。

【0051】

本発明の組成物は当技術分野で公知の多数の代わりとなる送達系の一つで製造することができる。たとえば、組成物を軟もしくは硬ゼラチンカプセル、または他の経口用剤形に充填してもよい。任意の適切なカプセル化材料、たとえばゼラチンまたは HPMC を使用することができる。上記のように、HPMC は胃腸液に組成物を暴露する場合、沈降および/または結晶化阻害剤として作用可能なため、カプセル壁に使用するための都合のよい材料である。ポリマーが (a) 分散されるか、または任意の他のカプセル壁成分（緩衝成分）と一緒に混合される、(b) ただ一つのカプセル壁成分である、または (c) カプセル壁の外側または内側のコーティング剤として存在する場合、HPMC のような置換されたセルロースポリマー成分は本明細書に記載のように“カプセル壁に存在”するか、または“カプセル壁成分”である。

40

59

【0052】

現在好ましい態様では、上記の置換されたセルロースポリマー、好ましくはHPCは、錠薬量の約5%~100%まで、そして好ましくは約15%~もっとも好ましくは100%までの総量においてカプセル壁に存在する。1以上のそのようなセルロースポリマーに加え、適切なカプセル壁はゼラチン、デンプン、カラゲナン、アルギン酸ナトリウム、可塑剤、塩化カリウム、着色剤などのような当技術分野で有用な任意の付加的な部分を含んでもよい。

【0053】

結晶化阻害剤セルロースポリマーがカプセル壁としてか、またはカプセル壁の成分として存在する場合、その中に含まれる溶液または溶液/懸濁液はさらに、しかし任意に、同じポリマーのそれ以上の量または異なる置換されたセルロースポリマーを含んでもよい。

【0054】

凍結された溶液または溶液/懸濁液は平板法、真空法、または回転ダイ (die) 法を含む当技術分野で公知のいずれかの方法によりカプセル化することができる。たとえば、Ansel et al., (1995) の Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 176-182 を参照されたい。回転ダイ法によって、閉じたタンクから流れるゼラチンのような液体カプセル化材料は回転ダイ装置により2つの連続したリボンに形成され、1対の回転ダイにより接合される。同時に、計量された充填材料は同時にリボン側に注入され、ダイはリボン内にポケットを形成する。これらの充填材料を含むカプセル化材料のポケットは次に圧力および熱により密封され、カプセルが装置から散布される。

【0055】

ゼラチンカプセルは中でも、円形、卵形、楕円形、および管形を含む、異なる形に製造することができる。さらに、2つの異なるリボン色を使用することにより、ソートンカラーのカプセルを作製することができる。

【0056】

HPMCを含むカプセルは当技術分野で公知であり、例えば非限定的な例として以下に記載の特許および公報に開示された方法によって製造し、密封し、および/または被覆してもよく、かかる特許および公報のそれぞれは個々に参照として本明細書に援用する。

【0057】

Eodenmann et al., の米国特許第4, 250, 997号。

Yamamoto et al., の米国特許第5, 264, 223号。

Yamamoto et al., の米国特許第5, 756, 123号。

国際特許公開公報第WO 96/05812号。

国際特許公開公報第WO 97/35537号。

国際特許公開公報第WO 00/18377号。

国際特許公開公報第WO 00/27357号。

国際特許公開公報第WO 00/28976号。

国際特許公開公報第WO 01/03676号。

ヨーロッパ特許出願第0 211 079号。

ヨーロッパ特許出願第9 919 228号。

ヨーロッパ特許出願第1 029 539号。

【0058】

適切なHPMC含有カプセルの非限定的実例としては、BioProgress (XGel (登録商標)), Capsugel、およびShionogi Qual. icaps (登録商標) が挙げられる。

【0059】

別の態様では、直接摂取可能な、投与に適した希釈物を提供するために希釈することを必要とする本発明の組成物の提供される。この態様では、治療的有効量の本発明の組成物は約1 ml ~ 約20 ml までの不活性な液体に添加される。好ましくは、本発明の組成物は約2 ml ~ 約15 ml までの、そしてより好ましくは約5 ml ~ 約10 ml までの不活性な液体に添加される。本明細書で使用する“不活性な液体”という用語は薬剤的に受容可能で、好ましくは実際のよい液体キャリアを要する。そのようなキャリアは一般に水性である。例としては、水、フルーツジュース、炭酸飲料などが挙げられる。

【0060】

実施例

以下の実施例1は本発明の組成物を製造するために使用できる手順の例である。実施例2 19
~ 4は本発明の精製組成物の具体的な態様をより具体的に詳述するために提供される。しかし、実施例1 ~ 4は説明のためだけに提供され、具体的な成分およびそれらの開示された量に関して、または組成物を製造するための具体的な手順段階に関して重要な変更や改変を行ってもよいことが認められる。実際は、任意のそのような変化が最終組成物を具体的に変化および/または併製させなければ、そのような変化は以下の請求項で説明するように、本発明の意図および範囲から逸脱しないと考えられると理解すべきである。

【0061】

以下の実施例5および6は比較の目的だけに提供される。実施例5の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー（HPMC）を全く含まないこと以外は、実施例2の組成物に實質的に類似する。実施例5の組成物と実施例2のそれを比較する比較溶解試験が行われ、その結果は図1にグラフで表される。 20

【0062】

実施例6の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー（HPMC）を全く含まないこと以外は、實質的に実施例3の組成物に類似する。比較薬物動力学的研究が行われ、そこでは実施例6の組成物およびクモールの薬物動力学が本発明の別の好ましい組成物である実施例3の組成物と比較され、そしてその結果は図2にグラフで示される。

【実施例1】

【0063】

本発明の組成物を製造するための手順

薬物はバイアルに入れ、溶解または溶解の混合物（たとえば適切な量のPEG 400およびエタノール）の適切な量をバイアルに添加する。次にバイアルに蓋をする。バイアルは約50 ~ 60℃の水浴に入れ、薬物材料のすべてが完全に溶解するまで穏やかに振とうする。バイアルを室温に冷却した後、適切な量の界面活性剤（たとえばCremophor EL）を添加し、洗いでモノ-およびジ-グリセリド脂肪酸を適宜添加する。その後バイアルに蓋をして、約50 ~ 60℃の水浴に入れる。バイアルを穏やかに振とうし、透明で均一な溶液を得る。この溶液はHPMCカプセルに充填し、栓口投与まで室温で保存することができる。あるいは、置換されたセルロースポリマー（たとえばHPMC）を適切に振とう（agitation）（すなわち、攪拌（stirring）、振とう（shaking））しながら、溶液に添加してもよい。次に得られた組成物は軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセルのいずれかに充填し、栓口投与まで室温で保存することができる。 40

【実施例2】

【0064】

【表1】

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	57.2
無水エタノール	152.1
PEG-400	152.1
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	190
HPMC-E5	47.6
合計	1000

【実施例3】

【0065】

【表2】

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	57
無水エタノール	151.5
PEG-400	151.5
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	190
HPMC-E5	50
合計	1000

【実施例4】

【0066】

【表3】

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	60
無水エタノール	150
PEG-400	150
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	160
HPMC-E5	50
シクロスポリンA	30
合計	1000

【実施例5】

【0067】

【表4】

成分	量 (mg/g)
バクシタキセル	65
無水エタノール	160
PEG-400	160
Cremophor EL	415
グルセリルジoleエート	200
合計	1000

19

【実施例6】

【0068】

【表5】

成分	量 (mg/g)
バクシタキセル	62.5
無水エタノール	156.25
PEG-400	156.25
Cremophor EL	417
グルセリルジoleエート	208
合計	1000

20

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】人工胃腸液（SGF、0.01N HCl、pH2）において、組成物溶解中（溶解因子=5.0X）のHPMCを含む60mg/gバクシタキセル組成物およびHPMCを含まない上記組成物のバクシタキセル濃度を示すグラフであり、曲線1および2は4、7.6%HPMCを含む実施例2の組成物のバクシタキセル濃度を示し、曲線3および4はHPMCをまったく含まないこと以外は実質的に実施例2に類似した実施例5の組成物のバクシタキセル濃度を示す。製剤中にHPMCを添加すると、驚くべきことにSGH溶液中のバクシタキセル濃度をより高め、過飽和バクシタキセル溶液を生じる。

【図2】ラットの群から8時間にわたり採取した血漿試料中のバクシタキセル濃度を示すグラフである。1群（A）では、HPMCを含む実施例3の組成物が経口投与された。第2群（B）では、市販のタキソール（登録商標）製剤が経口投与された。第3群（C）では、主にHPMCをまったく含まないこと以外は、実質的に実施例3に類似したバクシタキセル組成物（実施例6）が経口投与された。各群のそれぞれのラットに投与されたバクシタキセルの総量は10mg/kgであった。図3では、HPMCを含む実施例3の組成物は、HPM値を含まない類似組成物（実施例6）の製剤の低いC_{max}（約13ng/ml）に比べ、約500ng/mlの高いC_{max}で速やかな吸収を示す。実施例3の組成物ではC_{max}の約2倍の増大が観察され、そしてこれはHPMCの存在に起因する。市販のタキソール（登録商標）は経口投与された場合、わずか約26ng/ml（図2のB群）のC_{max}を示し、これは本発明の組成物で得られたものの約1/10である。

21

40

50

